

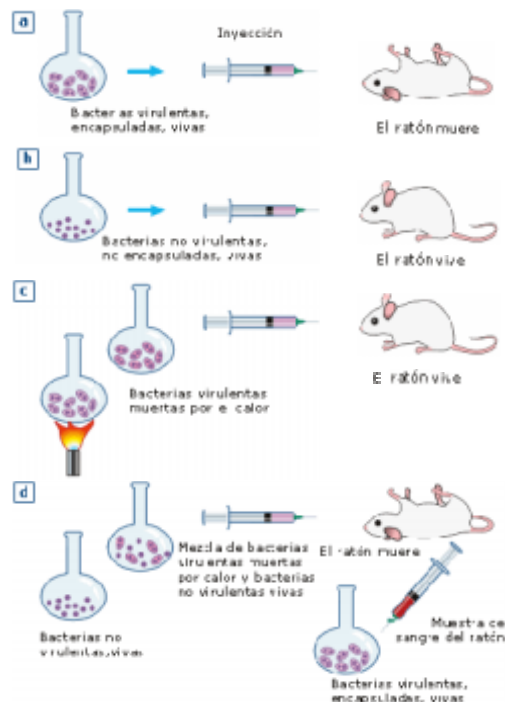
TEMA 14. LA BASE MOLECULAR DE LA HERENCIA.

1. Introducción.

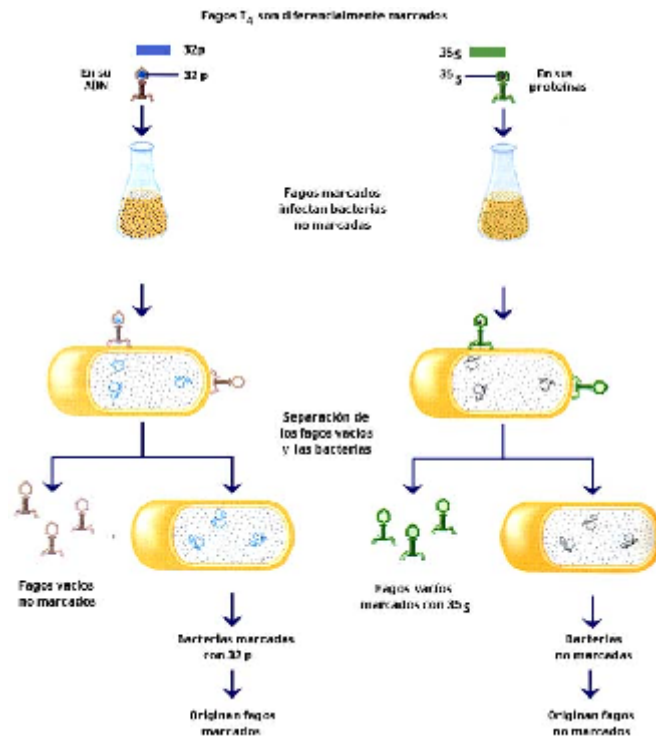
- Desde que Watson y Crick dieron a conocer la estructura en doble hélice del ADN se inició el desarrollo de una nueva rama de la genética.
- Esta es la genética molecular que estudia:
 - La organización y estructuración del material genético.
 - Su funcionamiento y replicación.
 - Los cambios que se producen.
 - La formación de las proteínas.

2. El ADN es el material genético.

- En **1928 Griffith** demostró que había algo en el contenido celular capaz de transformar a un tipo de bacteria en otro. Su experimento fue el siguiente:
 - Trabajó con dos cepas distintas de la bacteria *Streptococcus pneumoniae*.
 - Una productora de colonias rugosas que no tenían cápsula de polisacáridos y que eran inocuas en ratones pues eran fagocitadas por sus leucocitos. La llamó **cepa R**.
 - Otra productora de colonias lisas cuyas células tenían capsula la cual las protegía de la acción de los glóbulos blancos y que producía una infección mortal en los ratones. La llamó **cepa S**.



- De la experiencia se dedujo que había algo en las bacterias S muertas que era resistente al calor y que podía transformar las bacterias de tipo R en las de tipo S.
- En **1944 Avery** y sus colaboradores describen la naturaleza de la sustancia transformadora.
 - Repiten el experimento de Griffith inoculando bacterias R con distintas sustancias aisladas de las bacterias S muertas por calor.
 - Probaron con proteínas, polisacáridos, lípidos y ADN. Sólo en este último caso se produjo la transformación.
 - Esta es la primera evidencia de que el ADN porta el material genético pues transmite a las bacterias R la capacidad de producir cápsula y transformarse en S.
- En **1952 Hershey y Chase** demuestran que el ADN es el material genético en el fago T₂.
 - Como los fagos solo constan de ácido nucleico y proteínas es fácil marcar radioactivamente cada una de estas sustancias.
 - Utilizaron P³² para marcar el ADN vírico y S³⁵ para las proteínas de la cápsida.



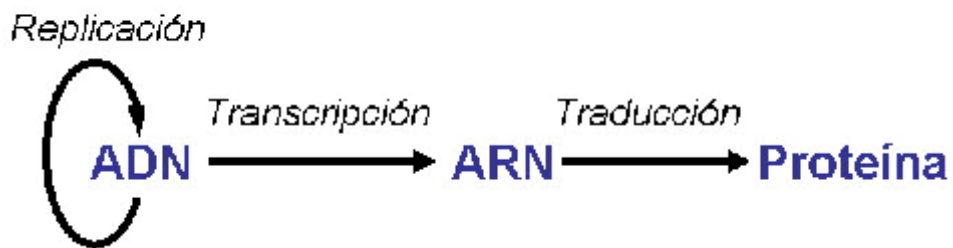
- Sólo se obtenían fagos con P³² por lo que esta es la sustancia que entraba en la bacteria y que producía la síntesis de nuevos fagos.

3. El flujo de la información genética.

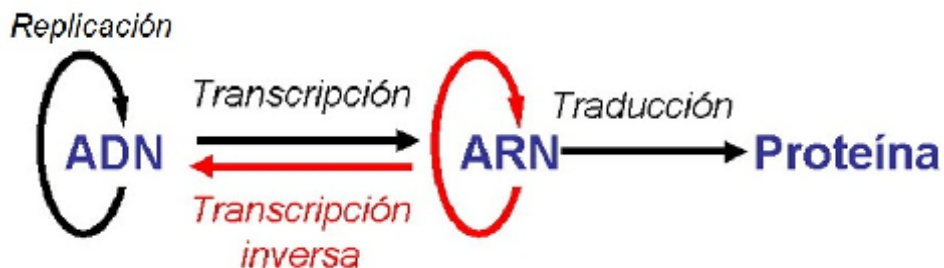
- La **definición clásica** de gen nos dice que este es la unidad básica de la herencia o el lugar del cromosoma donde se codifica un carácter.
- La biología molecular establece **distintas hipótesis** para definirlos que se amplían progresivamente.
 - **Hipótesis un gen-un enzima.** La alteración de un gen provocaba el fallo en el funcionamiento de un enzima.
 - **Hipótesis un gen-una proteína.** Hay proteínas enzimáticas y con otras funciones.
 - **Hipótesis un gen- un polipéptido.** Muchas proteínas se forman de varias subunidades y cada una puede estar codificada por un gen diferente.
- En la actualidad este concepto ha de ser ampliado pues un **gen** consta de **dos regiones**:
 - **Estructural.** Con regiones codificantes o exones y zonas no codificantes o intrones.
 - **Reguladora.** Coordina la expresión.

- En procariotas y virus la información es continua y no hay intrones, los genes son **monocistronicos**. En eucariotas la información genética es discontinua y los genes son **policistronicos**.
- El **dogma central de la biología molecular** describe como fluye la información genética del ADN a las proteínas.
- La **propuesta original** distingue replicación, transcripción y traducción.

Propuesta inicial de Crick (1970)

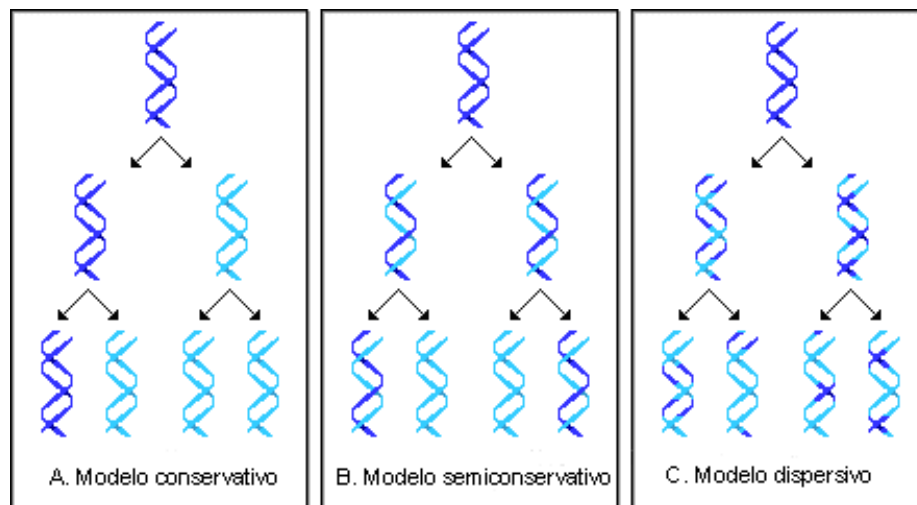


- La **explicación actual** contempla otros dos procesos que se producen en virus cuyo material genético es el ARN.
 - **Retrotranscripción**. Es el paso de ARN a ADN necesario para que el genoma vírico se inserte el material genético celular.
 - **Replicación del ARN**. Una copia puede actuar como mensajero posibilitando una traducción sin transcripción previa.

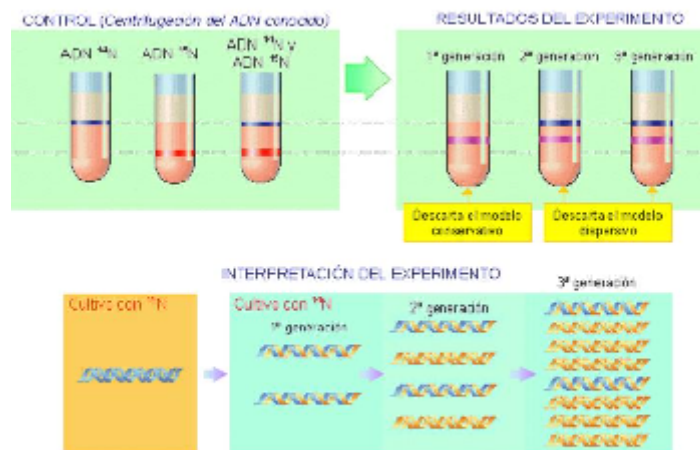


4. La replicación del ADN.

- Es el proceso mediante el cual a partir de una molécula de una molécula de ADN progenitora **se sintetizan dos moléculas hijas** con la misma secuencia que el ADN original.
- Existen tres hipótesis que explican la replicación. La aceptada es la **semiconservativa** que fue propuesta por **Watson y Crick** y apoyada por el experimento de **Meselson y Stahl**.



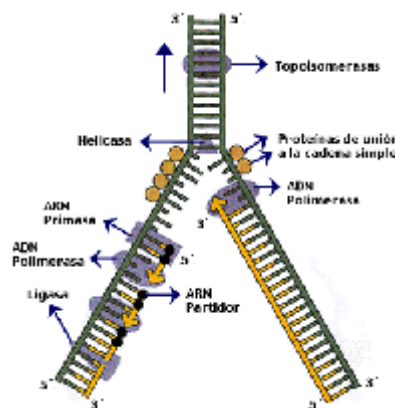
Experimento de Meselson y Stahl



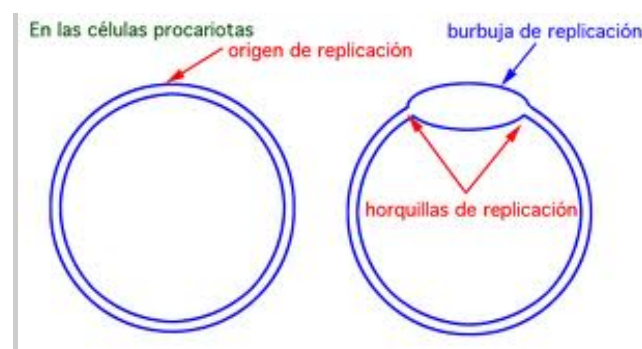
5. La replicación en procariotas.

- Actúan **enzimas** y otras **proteínas no enzimáticas**. Las principales son:
 - **ADN- polimerasas.**
 - Catalizan la formación de los enlaces fosfodiéster en sentido 5'--- 3' es decir uniendo el fosfato 5' de un nuevo nucleótido al -OH 3' del fragmento formado.
 - En E. coli existen tres tipos:
 - **ADN polimerasa I.** Rellena pequeños segmentos de ADN durante la reparación y la replicación.
 - **ADN polimerasa II.** Su función no se conoce con exactitud. Parece que sustituye a la polimerasa I si esta resulta dañada en una mutación.
 - **ADN polimerasa III.** Es el principal enzima polimerizante de la replicación.
 - **Helicasas.**

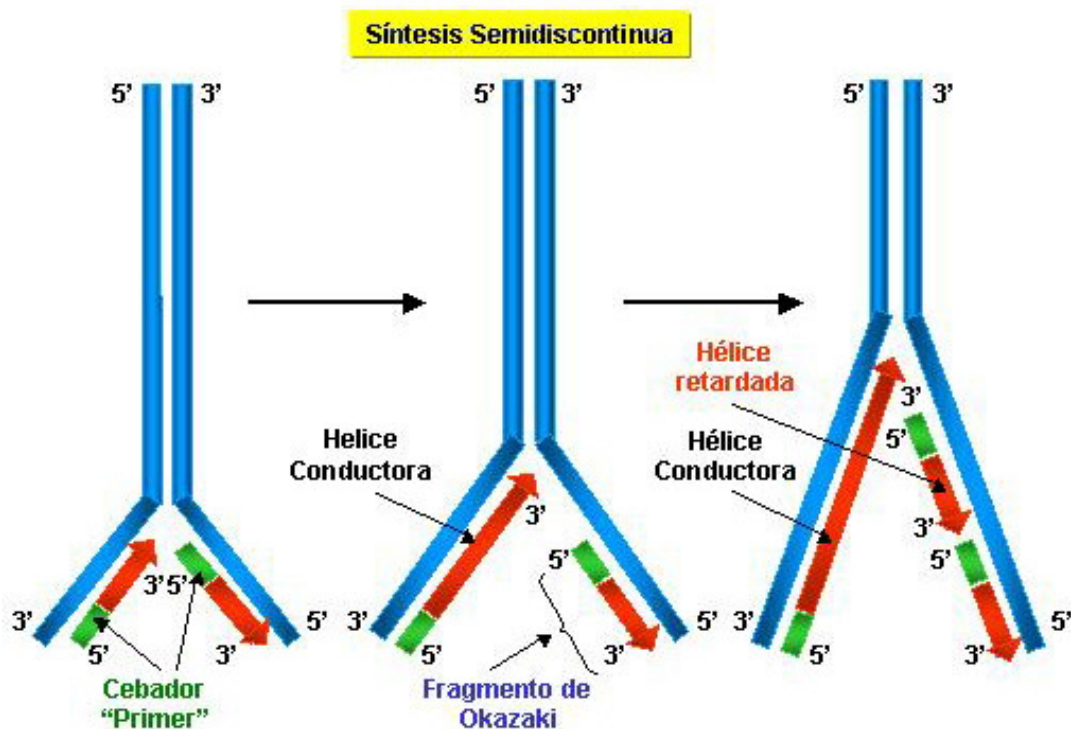
- Enzimas que rompen los puentes de hidrógeno que unen las bases complementarias.
- Separan las cadenas abriendo la doble hélice.
- **Primasa.**
 - Cataliza la formación de un fragmento de ARN, llamado primer o cebador, que inicia la replicación.
 - La ADN polimerasa no puede comenzar a copiar, sólo lleva a cabo elongación de la cadena.
 - Esta enzima si puede iniciarla.
- **ADN-ligasa.**
 - Enzima que une dos fragmentos de una misma cadena entre los que no falta ningún nucleótido.
- **Topoisomerasas.**
 - Desenrollan la doble hélice eliminando tensión.
 - La más conocida es la **ADN-girasa**.
- **Proteínas SSB.**
 - Unen las cadenas que se van formando.

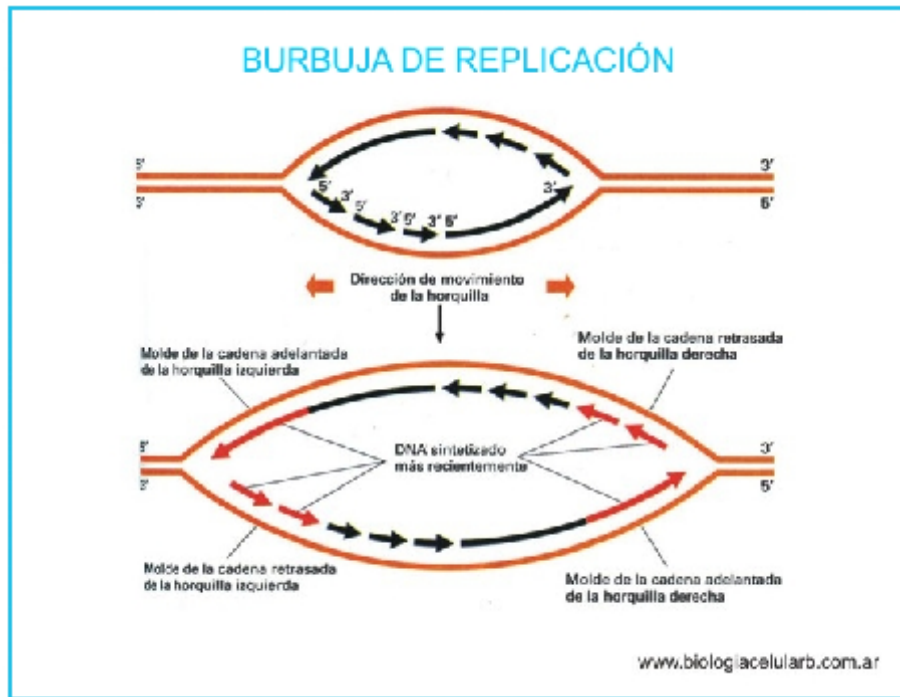


- Comienza en un punto denominado **origen de replicación** (ori C en E.coli) y es bidireccional pues las dos cadenas se separan a partir de ese punto y se copian ambas simultáneamente generando un **ojo o burbuja con dos horquillas de replicación**.



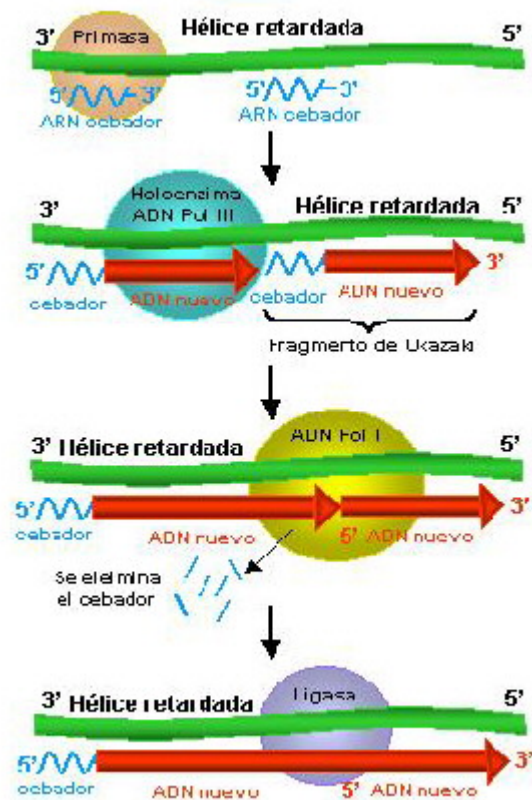
- Las cadenas que se separan sirven como molde para formar las cadenas complementarias que darán lugar a las nuevas dobles hélices, pero el proceso no ocurre igual en ambas.
- La **cadena** que tiene sentido $3' \rightarrow 5'$.
 - Permite formar una cadena $5' \rightarrow 3'$.
 - Esta se inicia con un pequeño cebador y crece gracias a la acción de la ADN polimerasa III
 - Tal enzima unirá nucleótidos al $-OH$ $3'$ de lo que ya está formado.
 - Se produce así una **replicación continua**.
 - Se forma la llamada **cadena adelantada**.





- La **cadena** con sentido 5' --- 3'.
 - Servirá para formar una cadena 3' --- 5'.
 - Esto requiere una polimerasa que una nucleótidos al fosfato 5' de lo que ya está formado y no se conoce ninguna que realice tal proceso.
 - Debe copiarse replicando pequeños segmentos llamados **fragmentos de Okazaki** que se forman en sentido inverso al avance de la horquilla de replicación.
 - Esta **replicación** es **discontinua** y forma una hebra llamada **cadena retrasada**.
 - Cada fragmento de Okazaki se inicia a su vez con un pequeño cebador.
- En la **cadena adelantada** la ADN polimerasa tiene una **gran procesividad** y en cuanto se une no abandona el molde hasta que se ha replicado la cadena completa.
- Sin embargo la **replicación discontinua** requiere la repetición de cuatro pasos:
 - **Síntesis del cebador.**
 - Pequeño fragmento de doble cadena formado por el molde y un oligonucleótido de ARN.
 - Es formado por la ARN polimerasa o más frecuentemente por la **primasa**.
 - **Elongación.**
 - El cebador proporciona un extremo – OH 3' libre para que actúe la **ADN polimerasa**.

- Esta incorpora nucleótidos por complementariedad hasta alcanzar el ARN cebador del fragmento de Okazaki sintetizado previamente.
- En ese punto se para y abandona el ADN.
- Eliminación de cebador y relleno del hueco.
 - La **ADN polimerasa I** realiza dos actividades distintas:
 - **Exonucleasa** cuando elimina o corta nucleótidos de uno en uno.
 - **Polimerasa** cuando añade nucleótidos.
 - Combinando ambas actividades **sustituye los nucleótidos del cebador por nucleótidos de ADN** hasta unir dos fragmentos de Okazaki consecutivos.
 - Sólo queda un enlace fosfodiéster por formar para que la unión sea total.
- Ligazón.
 - La **ADN-ligasa** une **totalmente los fragmentos** al crear el enlace que falta.
 - Esta reacción consume energía y completa el proceso.

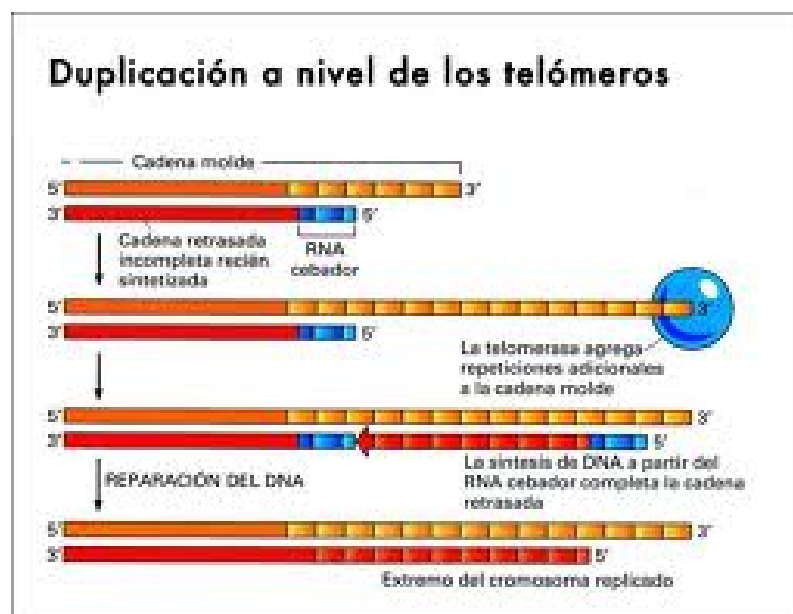


- El **ADN procariota es circular** por tanto cuando se alcanza el lugar opuesto al de inicio las enzimas se desprenden y el proceso ha finalizado.

- Las tres polimerasas tienen **actividad exonucleasa en sentido 3' --- 5'** por lo que tienen capacidad para corregir y eliminar nucleótidos no complementarios que hayan podido integrarse en la replicación.

6. La replicación en eucariotas.

- El material genético de las células eucariotas es más complejo y presenta **tres peculiaridades**:
 - Está formado por muchas moléculas.
 - Los cromosomas son lineales y de gran longitud.
 - El ADN está asociado a proteínas llamadas histonas.
- La replicación presenta por tanto mayor complejidad aunque el **mecanismo esencial** es el mismo.
- El inicio tiene lugar en varios puntos de un mismo cromosoma llamados replicones. Se forman por tanto **distintos ojos de replicación**.
- Hay **cinco tipos de ADN polimerasas** que se reparten las tareas de elongación y corrección de errores (α , β , γ , δ y ϵ).
- Las **histonas se duplican** durante la replicación del ADN para asociarse a las nuevas moléculas. Hay por lo tanto una **síntesis proteica paralela**.
- La replicación finaliza al llegar al extremo del cromosoma llamado telómero. Cuando se elimina el último ARN cebador la hebra retardada queda incompleta pues la ADN polimerasa no tiene fragmento para elongar y no puede sintetizar en dirección 3' --- 5'.
- Este fenómeno hace que **los telómeros se acorten** un poco cada vez que la célula se divide y se asocia a los procesos de envejecimiento y muerte celular.



7. La transcripción.

- Para realizar la síntesis de proteínas es necesario un intermediario que traslade la información desde el núcleo hasta los ribosomas.
- Esta molécula es el ARNm que se forma mediante un proceso llamado transcripción.
- Tal proceso **requiere lo siguiente**:
 - Una cadena **molde** de ADN.
 - **Enzimas**.
 - ARN-polimerasa en procariotas.
 - ARN-polimerasa I, II y III en eucariotas.
 - **Ribonucleótidos** trifosfatos de A, G, C y U.
- Se distinguen cuatro fases en cada una de las cuales se dan diferencias entre células procariotas y eucariotas.

• Iniciación.

- Para comenzar la ARN polimerasa debe encontrar en el ADN una región llamada **centro promotor** y asociarse a ella.
- La enzima cambia su configuración y desenrolla una vuelta de hélice creando una **burbuja de transcripción** en la cual queda expuesta una secuencia de ADN para que los ribonucleótidos puedan incorporarse.
- La burbuja se desplaza durante la elongación junto al enzima.
- Los centros promotores contienen secuencias específicas:
 - **Procariotas**.
 - Se sitúan a 10 y a 35 nucleótidos del inicio de la transcripción.
 - Se denominan **secuencias de consenso**.
 - TTGACA y TATAAT.
 - **Eucariotas**.
 - La más frecuente es el **compartimento TATA**.
 - 25 nucleótidos antes del inicio.
 - Intervienen unas proteínas llamadas factores de inicio (TF) que facilitan la unión de la ARN polimerasa II.

• Elongación.

- La ARN polimerasa lee la cadena de ADN con sentido 3'--- 5' **incorporando nucleótidos en sentido 5'--- 3'** al igual que hace la ADN polimerasa.

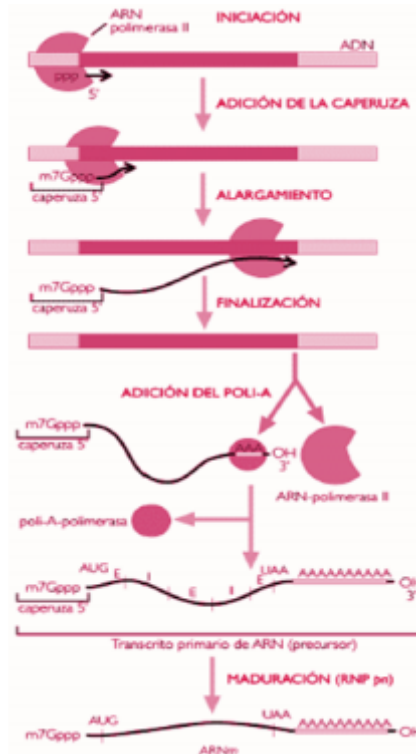
- Los nucleótidos se añaden según las reglas de **complementariedad**.
- En **eucariotas** se transcriben **exones e intrones** y cuando se han unido los primeros 30 nucleótidos se añade al extremo 5' una "caperuza" de **metilguanosina trifosfato** que servirá para detectar el extremo inicial en el proceso de traducción.
En **procariotas** **no hay intrones** ni se modifican los extremos.

• Terminación.

- La ARN polimerasa continúa hasta que detecta una secuencia terminadora o **secuencia de parada**.
- Cuando esto ocurre el ARN se separa.
 - **Procariotas.**
 - La señal es una **región palindrómica** que una vez transcrita hace que el ARN forme una horquilla y se separe del molde.
 - **Eucariotas.**
 - La **señal de corte** es TTATTT que se transcribe como AAUAAA.
 - Tras la separación se añade al extremo 3' una cola de unos 200 nucleótidos de adenina llamada **poli-A**.

• Maduración.

- El ARN recién formado se denomina **transcrito primario** y su destino es distinto según el tipo de célula.
 - **Procariotas.**
 - Hay modificaciones en el ARNr y en el ARNt.
 - El ARNm se traduce tal como se forma por lo que no hay transcrito primario.
 - **Eucariotas.**
 - Los tres tipos de ARN formados en el núcleo sufren un proceso llamado **maduración o procesamiento postranscripcional**.
 - Terminado este las moléculas son transportadas al citoplasma a través de los poros nucleares.
 - Los intrones del ARNm se eliminan en un proceso de corte y empalme llamado **splicing**.
 - Los otros dos tipos de ARN son procesados mediante cortes específicos.



8. El código genético.

- Es la **relación de correspondencia** entre las bases nitrogenadas de los nucleótidos del ARNm y los aminoácidos de las proteínas.
- La codificación de los veinte aa. proteicos viene especificada por secuencia de tres nucleótidos llamadas **tripletes o codones**.
- ¿Por qué un triplete?
 - Si 1 nucleótido codificara 1 aa sólo tendríamos 4 posibilidades.
 - Si 2 nucleótidos codificaran 1 aa sólo podríamos formar 16.
 - Si 3 nucleótidos codifican 1 aa tenemos 64 posibilidades con lo cual tenemos para los 20 y aún nos sobra.
 - El número de variaciones con repetición se obtiene a partir de la fórmula $VR_n^m = n^m$ donde n es el número de nucleótidos, es decir 4, y m el número en qué los agrupamos.
- Tal código posee **dos características**:
 - **Es universal** y por tanto idéntico para todos los organismos. Últimamente se han descubierto algunas variaciones en mitocondrias humanas y de otros mamíferos y en algunas bacterias.
 - **Está degenerado** pues existen aas codificados por más de un triplete. Hay hasta seis diferentes para un mismo aa. En tal caso se denominan codones sinónimos.

- Existen codones con un **significado especial**.
 - El **inicio de la traducción** es el **primer triplete AUG** comenzando por el extremo 5' por lo que todas las proteínas comienzan con el aa metionina aunque generalmente éste es eliminado al final del proceso.
 - También existen **tripletes stop, final de mensaje o codones sin sentido** que marcan el final de la síntesis proteica. Estos son **UAA, UAG y UGA**.

		Segunda letra				
		U	C	A	G	
Primera letra (extremo 5')	U	UUU] phe UUC] UUA] leu UUG]	UCU] UCC] ser UCA] UCG]	UAU] tyr UAC] UAA detención UAG detención	UGU] cys UGC] UGA detención UGG detención	U C A G
	C	CUU] CUC] leu CUA] CUG]	CCU] CCC] pro CCA] CCG]	CAU] his CAC] CAA] gln CAG]	CGU] CGC] arg CGA] CGG]	U C A G
	A	AUU] AUC] ile AUA] AUG met	ACU] ACC] thr ACA] ACG]	AAU] asn AAC] AAA] lys AAG]	AGU] ser AGC] AGA] arg AGG]	U C A G
	G	GUU] GUC] val GUA] GUG]	GCU] GCC] ala GCA] GCG]	GAU] asp GAC] GAA] glu GAG]	GGU] GGC] gly GGA] GGG]	U C A G

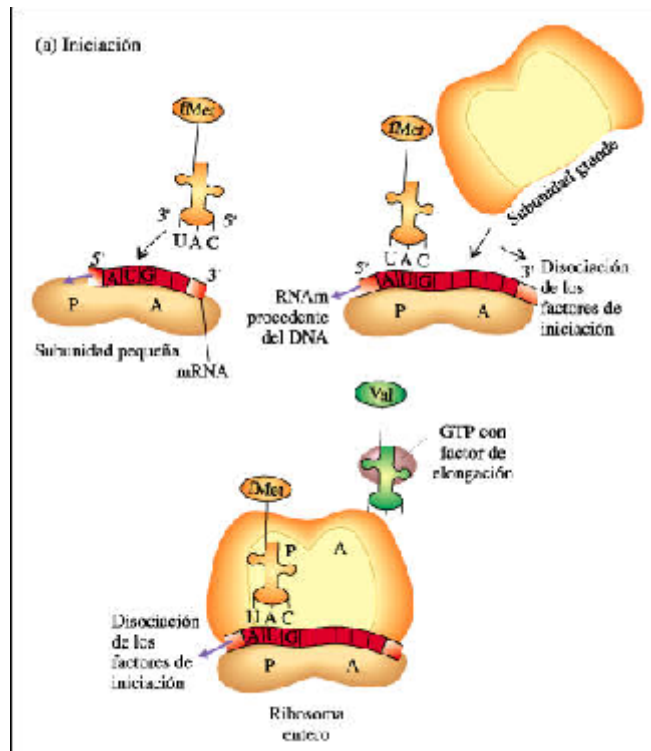
9. La traducción.

- Para traducir la secuencia de bases del ARNm a una secuencia de aas de una proteína es necesaria una molécula que realice los siguientes procesos:
 - **Trasladar los aas** hasta el lugar de la síntesis proteica.
 - **Descodificar los tripletes** haciendo corresponder a cada uno de ellos el aa que determina el código genético.
 - **Acoplar las distintas moléculas** salvando la diferencia de tamaño.
- Esta molécula es el **ARNt** que puede hacer todo esto debido a su estructura secundaria en forma de trébol.

- En el brazo sin bucle están los extremos y el 3' siempre presenta la secuencia CCA. El -OH 3' de la adenosina se une al grupo carboxilo del aa transportado.
- En el brazo opuesto aparece un triplete de anclaje, complementario del triplete del ARNm, llamado anticodón.
- La fase previa a la traducción o **fase de activación de los aas**.
 - Es la reacción en que cada aa se fija a su ARNt.
 - Está catalizada por la enzima **aminoacil-ARNt-sintetasa** que es específica para cada aa.
 - **Consume ATP** liberando un grupo pirofosfato.
 - El complejo aa y ARNt unidos se denomina **complejo de transferencia**.

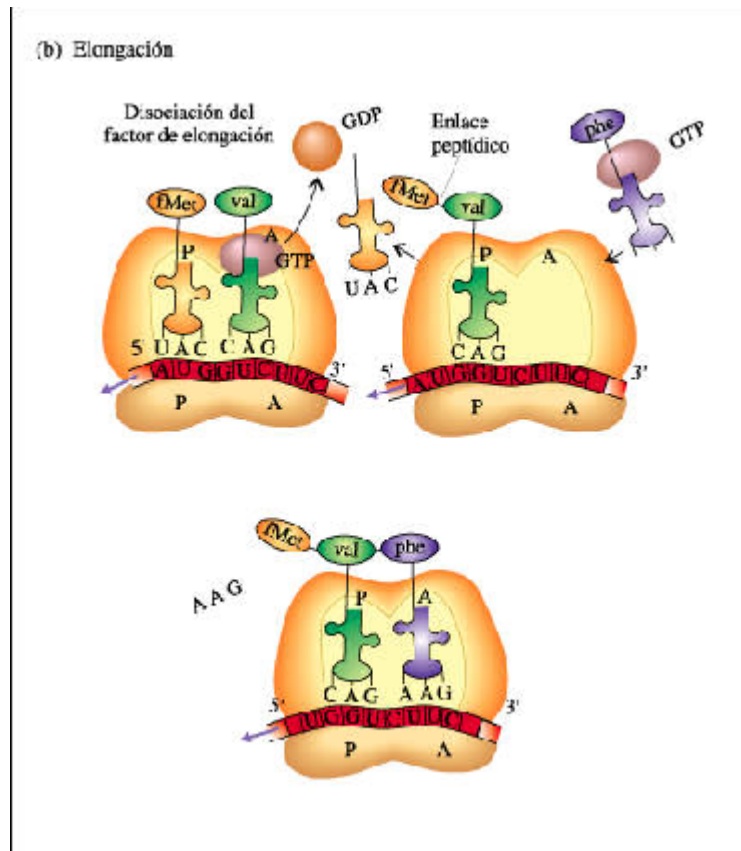


- Tanto en procariotas como en eucariotas la traducción se divide en **tres etapas** en las que interactúan ARNm, ribosomas, ARNt y otros factores proteicos.
- **Iniciación.**
- Comienza en el **triplete AUG más cercano a la caperuza de 7-metil- GTP** situada en el extremo 5' del ARNm.
- La hidrólisis de este nucleótido trifosfato libera energía que permite la **unión de la subunidad menor del ribosoma** al ARNm formando el complejo de iniciación.
- A continuación se acopla el **ARNt iniciador** portador de metionina cuyo anticodón es complementario del AUG, por ello todas las proteínas recién sintetizadas contienen metionina es su extremo N-terminal.
- Seguidamente la **subunidad mayor** del ribosoma se une al complejo de iniciación de tal forma que su lugar P queda ocupado por el ARNt-Met y su lugar A queda libre para recibir el siguiente ARNt.
- Todo el proceso está catalizado por los factores de iniciación **FI**.

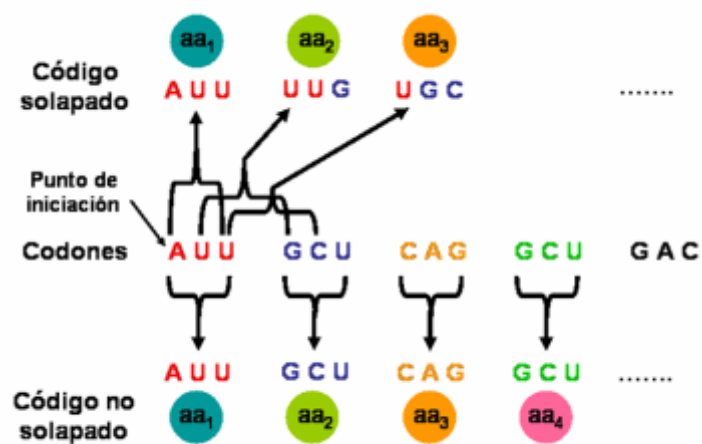
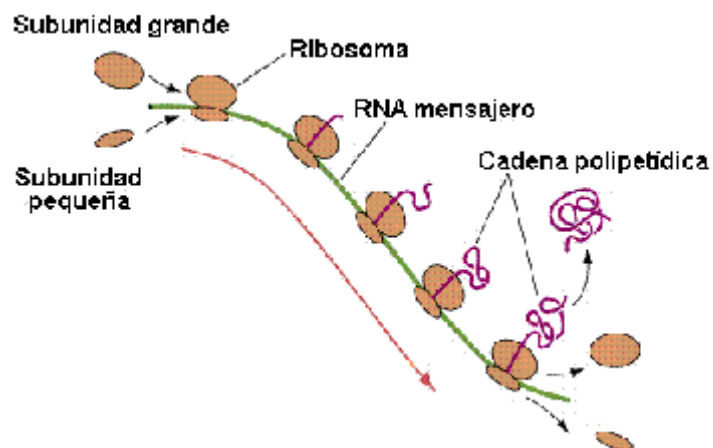
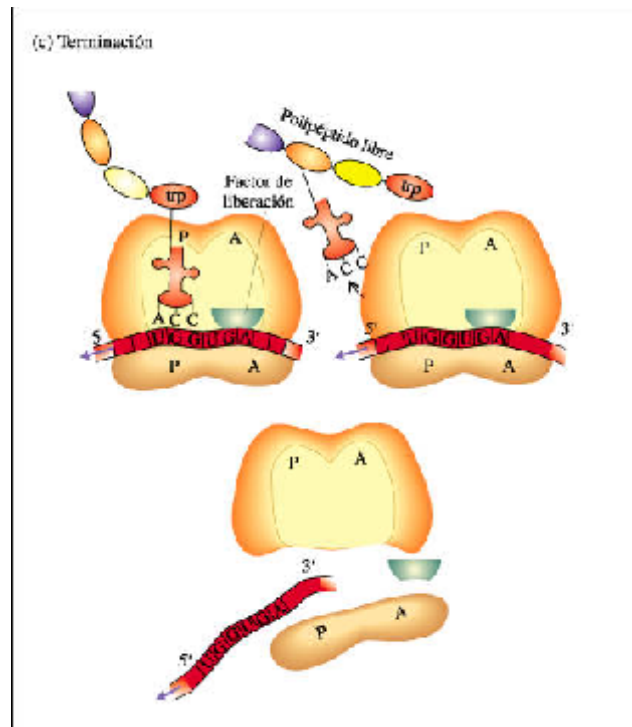


- **Elongación.**
- Es la repetición de ciclos para añadir aas a la cadena proteica en formación.
- Cada ciclo se divide en tres fases:
 - **Primera fase.**
 - Entrada del **siguiente aminoacil ARNt** en el lugar A (aminoacil) de la subunidad mayor del ribosoma.
 - **Segunda fase.**
 - La metionina inicialmente, el oligopéptido, o la cadena proteica en el resto de los ciclos, **rompe el enlace de unión con el ARNt.**
 - Se forma un **enlace peptídico** con el aa del ARNt situado en el lugar A.
 - La reacción está catalizada por el enzima **peptidil transferasa.**
 - El lugar P (peptidil) queda ocupado por un ARNt sin aa.
 - **Tercera fase.**
 - El **ribosoma se desplaza** sobre el ARNm justo tres nucleótidos en dirección 5'--- 3'.
 - El ARNt del lugar P es **expulsado.**
 - El péptido en formación **pasa del lugar A al lugar P.**
 - El **sitio A queda libre** para comenzar otro ciclo.
 - El proceso es catalizado por los factores de elongación **FE.**

- En cada ciclo se consume **una molécula de GTP** pues la energía liberada es la que permite la traslocación de todo el complejo.



- **Terminación.**
- La síntesis de la cadena se detiene cuando aparece en el sitio A un **codón de terminación**.
- El factor proteico de terminación **FT** se une a dicho codón e impide la entrada de algún complejo de transferencia.
- Al desplazarse el ribosoma el extremo C-terminal de **la proteína** queda libre y ésta **se libera**.
- Las subunidades del ribosoma se separan y el ARNm es liberado.
- Si el ARNm es muy largo puede ser leído a la vez por varios ribosomas, entre cinco y cuarenta, formándose una estructura llamada **polisoma o polirribosoma**.
- En principio se pensó que la lectura del ARNm podría hacerse mediante un **código solapado**.
- En **1962 Wittman** comprobó que no esto **no era cierto**. Para ello provocaba cambios en algún nucleótido del ARNm y sólo se producían mutaciones que afectaban a un aa en lugar de a varios.

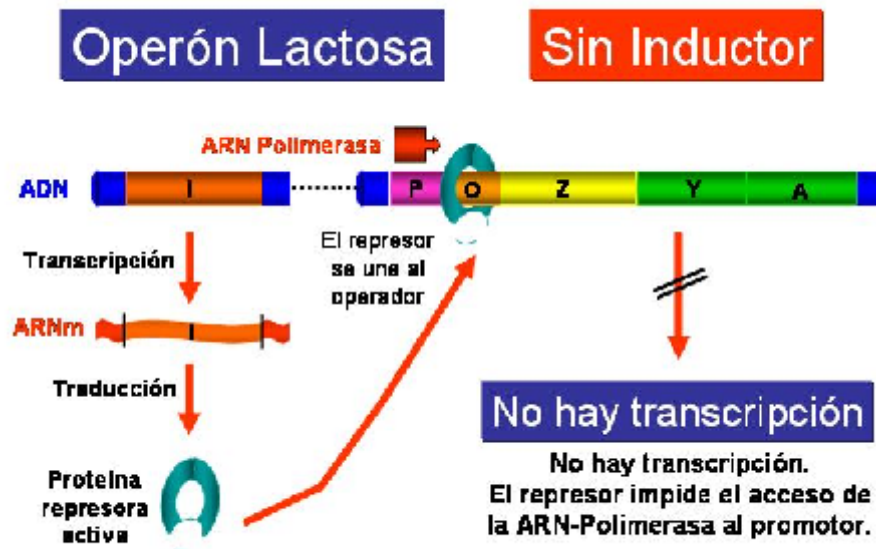


10. La regulación de la expresión génica.

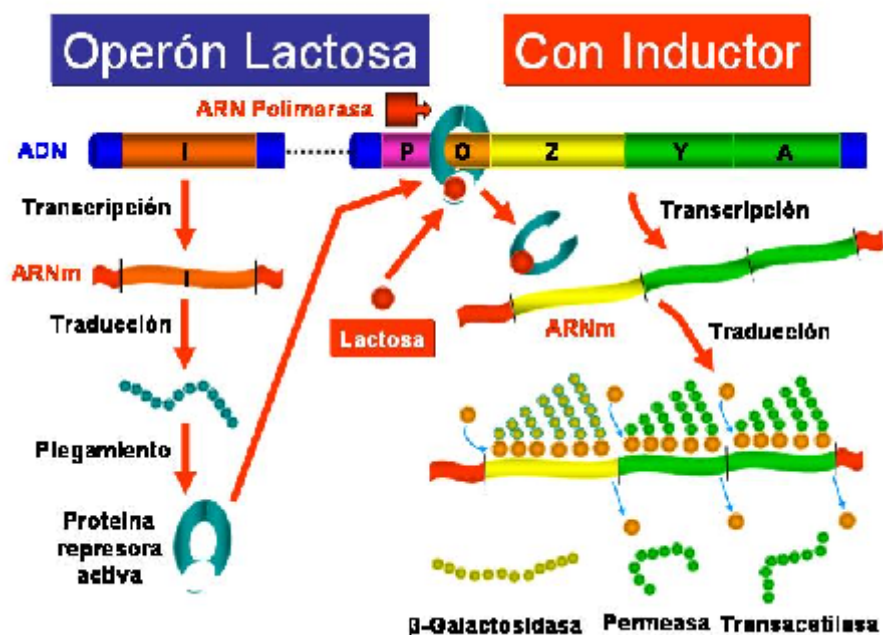
- Para que las células no estén constantemente sintetizando proteínas han de existir **mecanismos** que regulen la expresión génica.
- Los más conocidos se producen **a nivel de la transcripción**, es decir sólo se transcriben los genes cuando se necesitan las proteínas que codifican.
- En **1960 Jacob y Monod** proponen un modelo llamado **operón** para regular la expresión génica en bacterias.
- Un operón es un **conjunto de genes** que codifican proteínas distintas pero implicadas en proceso bioquímicos relacionados. Tal es el caso de los enzimas que intervienen en una misma ruta metabólica.
- Estos genes se sitúan **cercanos entre sí** para que la regulación de su transcripción se realice de manera conjunta.
- La regulación **puede ser**:
 - **Inducible.**
 - La expresión está bloqueada.
 - Se activa cuando en el medio esté presente una molécula llamada inductor (sustancia que hay que degradar).
 - **Represible.**
 - Los genes se expresan si no hay represor.
 - La proteína reguladora inhibe la transcripción cuando se une al represor (sustancia que se sintetiza).
- El ejemplo de regulación más conocido es el del **operón lactosa** de E.coli. La expresión de estos genes permite a la bacteria utilizar el disacárido como fuente de energía degradándolo previamente a glucosa y galactosa.
 - **I es un gen regulador** que sintetiza una proteína reguladora que en este caso actúa como inductor. También se conoce como R.
 - **P es el lugar promotor** donde se une la ARN polimerasa.
 - **O es el operador**, lugar de unión de la proteína reguladora activa.



- La proteína reguladora tiene **dos lugares de unión**: uno para la lactosa y otro para el operador.
- **Si no hay lactosa** en el medio dicha proteína se une al operador e impide que los genes estructurales se transcriban.



- **Cuando hay lactosa** esta se une a la proteína reguladora cambiando su conformación y volviéndola incapaz de unirse al operador.
- De esta forma la ARN polimerasa puede avanzar y desencadenar la expresión de los genes que codifican las enzimas.
- Cuando la lactosa se consume se bloquea nuevamente el operador.

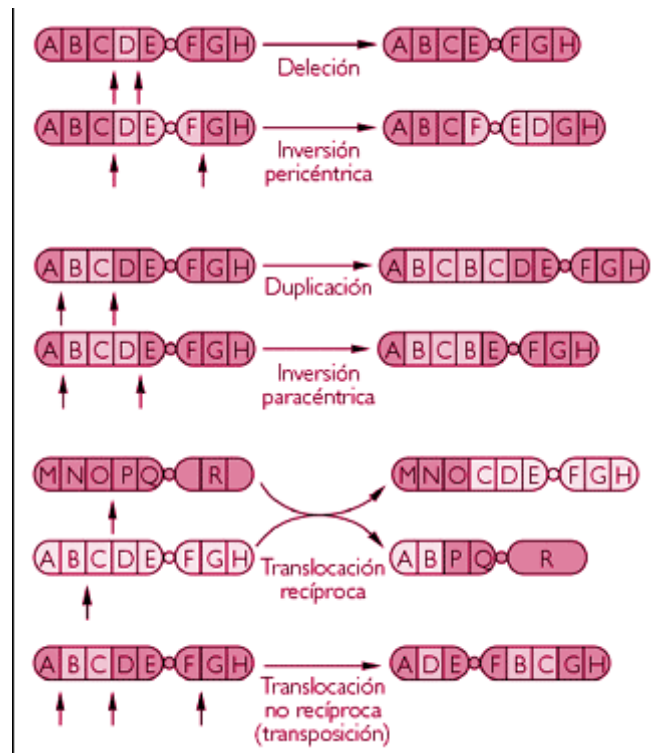


- La regulación en **eucariotas** es semejante pero presenta **tres diferencias** básicas:
 - La activación de la transcripción se asocia a cambios de **conformación en la cromatina**.
 - Predomina la **regulación positiva o inducible**.
 - Hay una **separación física** entre transcripción y traducción.

11. Las mutaciones.

- Son **cambios en la secuencia del ADN** de una célula que se transmiten a las que esta origina.
- Pueden tener lugar en cualquier punto del genoma por ello junto a la recombinación meiótica son la principal fuente de **variabilidad genética**.
- Según el **tipo de células afectadas** se clasifican en:
 - **Germinales**. Son heredables y se producen durante la gametogénesis en los procesos de meiosis o mitosis.
 - **Somáticas**. Sólo afectan al clon de células procedentes de la mutada. Son las más frecuentes ya que las células somáticas son las que más se dividen.
- Según la **cantidad de material genético** afectado pueden ser:
 - **Puntuales o génicas**. Son las más representativas y suelen implicar cambios en un solo nucleótido.
 - **Cromosómicas**. Modifican la estructura de un cromosoma.
 - **Genómicas**. Afectan al número cromosómico.
- Las dos últimas presentan baja frecuencia y no suelen perpetuarse pues son incompatibles con la supervivencia y la reproducción.
- **Puntuales o génicas**.
- Se diferencian dos tipos.
 - **Por sustitución de bases**. Cambian una base por otra.
 - **Transiciones**. Entre bases del mismo tipo.
 - **Transversiones**. Una base púrica se cambia por una pirimidínica o viceversa.
 - A veces no alteran la secuencia de aa debido a la degeneración del código genético.
 - En tal caso la mutación es silenciosa.
 - **Por cambios en la pauta de lectura**. Se deben a **inserción o delección** de uno o dos pares de nucleótidos.
 - Pueden alterar totalmente la secuencia de aa de la proteína.
 - Alteran el inicio y final de la traducción.

- **Cromosómicas.**
- Son cambios en la estructura de los cromosomas sin modificar su número.
- Se producen por rotura de un cromosoma que luego se recompone de manera anormal.
- Pueden ser deleciones, translocaciones, inversiones o duplicaciones.



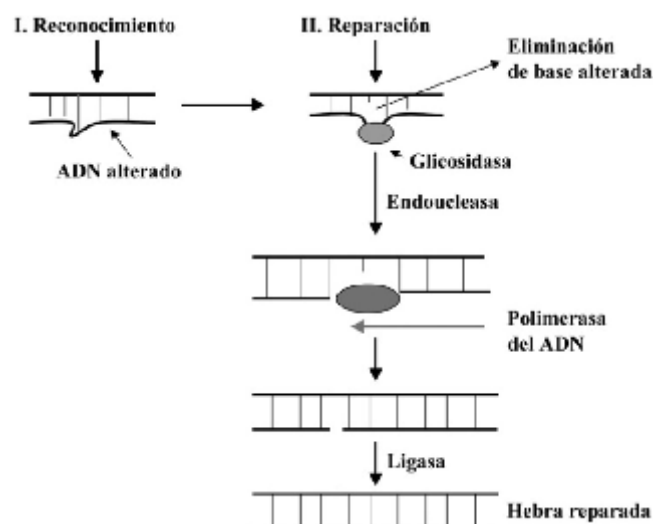
- **Genómicas.**
- Producen una alteración en el número cromosómico y se observan en el cariotipo.
- Se originan durante la meiosis por lo que se transmiten a todas las células.
- Se distinguen dos tipos:
 - **Euploidías.** Número anómalo de dotaciones cromosómicas.
 - **Monoploidía.** Aparecen individuos con un solo cromosoma de cada par. Se da en algunos insectos y arácnidos.
 - **Poliploidía.** Genera organismos con más de un juego completo de cromosomas que pueden ser triploides, tetraploides, etc. ($3n$, $4n$...). Es frecuente en vegetales.
 - **Aneuploidías.** Falta o sobra algún cromosoma.
 - **Trisomía.** Un cromosoma de más. Ejem: Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, etc.
 - **Monosomía.** Aparece un cromosoma de menos. Tal es el caso del Síndrome de Turner.

- Muchas mutaciones están provocadas por **agentes mutágenos** Que pueden ser de dos tipos.
 - **Físicos.**
 - **Radiación ultravioleta.**
 - Radiación electromagnética con baja longitud de onda.
 - Provoca la reacción entre dos bases pirimidínicas continuas.
 - Forma dímeros de citosina o timina.
 - Impide el apareamiento de estas bases con sus complementarias y se detiene la replicación.
 - Provocan lesiones en la piel.
 - **Radiaciones ionizantes.**
 - Rayos X, rayos γ , rayos cósmicos, etc.
 - Provocan la apertura de los anillos o la fragmentación de las bases.
 - También producen rotura en el esqueleto del ADN.
 - Afectan a todos los tejidos.
 - **Químicos.**
 - **Agentes alquilantes.**
 - Transfieren grupos metilo o etilo a las bases.
 - Producen alteraciones en la replicación.
 - Ejem: dimetilsulfato y etilmetanosulfonato (EMS).
 - **Agentes intercalantes.**
 - Se insertan entre los pares de base deformando la doble hélice.
 - Ejem: naranja de acridina y proflavina (gas mostaza).
 - **Otros.**
 - 5-bromouracilo, similar al timina.
 - Benzopireno, en los alquitranes y humo del tabaco.
 - Acido nitroso (conservantes), asbesto, arsénico y cromo.

12. La reparación del ADN.

- Los daños que se producen en el ADN o en su replicación deben ser reparados para que los organismos puedan funcionar correctamente.
- Se calcula que **diariamente** se producen en el ADN de nuestras células más de **20.000 lesiones** que alteran alguna de sus bases.
- Los sistemas de reparación actúan básicamente sobre la replicación, la transcripción y la recombinación.

- Algunos de estos mecanismos son:
- **Eliminación de agentes mutágenos.**
 - Neutralizan estos compuestos antes de que produzcan lesiones.
 - También se conoce como **detoxificación**.
- **Reparación directa de la lesión.**
 - Invierte la causa productora de la lesión.
 - La **fotoliasa** rompe los dímeros de piridina que se producen por efecto de la luz.
- **Reparación por escisión.**
 - Intervienen **sistemas multienzimáticos** (polimerasa, ligasa, etc.)
 - En la escisión de bases eliminan primero la base dañada, y a continuación el segmento de azúcar-fosfato. Seguidamente la ADN polimerasa incorpora el nucleótido correcto.
 - En la escisión de fragmentos se elimina parte de la hebra dañada ambos lados de la lesión y se sintetiza un fragmento nuevo.
- **Reparación de rotura en la doble cadena.**
 - Aparecen **huecos** generados en la hebra complementaria o se **interrumpe la doble hélice** en un fragmento de la molécula.
 - Puede surgir tras la replicación o en la recombinación.
 - A veces elimina uno o varios nucleótidos defectuosos y une los fragmentos.
- **Reparación SOS.**
 - Actúa cuando fallan los demás sistemas.
 - Introduce **nucleótidos al azar**, sin respetar las reglas de complementariedad, en los puntos donde hay lesiones.
 - Introduce mutaciones puntuales pero salva la vida de la célula.



13. Las mutaciones y la evolución.

- Anaya 2º Bto. Pag 268-269. Tema 4 CMC 1º Bto.